



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

EP03/00369
Office européen
des brevets

Rec'd PCT/PTO 15 JUL 2004

10/501402

#2

REC'D 04 MAR 2003

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02000901.5

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Anmeldung Nr:
Application no.: 02000901.5
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 15.01.02
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Bio Life Science Forschungs- und
Entwicklungsges.m.b.H.
Rabenstein 1
1010 Wien
AUTRICHE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Orale Vakzinierung

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61K39/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR

Orale Vakzinierung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Vakzinierung.

In der Medizin ist es häufig erwünscht, dass Krankheiten nicht nur symptomatisch bekämpft werden, sondern ihr Entstehen von vorne herein verhindert wird. Im Bereich der Infektionskrankheiten, neuerdings aber auch im Bereich der Krebserkrankungen wird daher der Weg der Vakzinierung eingeschlagen. Mittels dieser Methode wird der Körper dazu befähigt, mit Hilfe seines Immunsystems auf krankheitserregende Substanzen, auch Antigene genannt, zu reagieren. Dieses auch als aktive Immunisierung bekannte Verfahren funktioniert dadurch, dass dem Immunsystem ein mit einer Krankheit assoziiertes Antigen präsentiert wird, worauf das Immunsystem mit der Bildung entsprechender spezifischer Antikörper gegen besagte Antigene reagiert. Diese sogenannten Antigene bestehen häufig aus Peptiden oder Proteinen, das heißt Aminosäuresequenzen, welche häufig parenteral, das heißt unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes verabreicht werden. Dies geschieht meist mittels Injektion oder Infusion, was von den Patienten häufig als unangenehm empfunden wird.

Dem gemäß ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Vakzine zur Verfügung zu stellen, mit Hilfe derer es möglich ist, eine Impfung auf parenteralem Wege zu vermeiden und die Akzeptanz bei den Patienten dadurch zu steigern.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass eine parenterale Applikation dann umgangen werden kann, wenn im Magenbereich geeignete Bedingungen herrschen, die die Wirksamkeit des Impfstoffes nicht beeinträchtigen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäurereduzierende Substanz als

Kombinationspräparat zur gemeinsamen oder getrennten, gleichzeitigen oder zeitlich versetzten oralen Anwendung zur Vakzinierung enthalten.

Durch diese Arzneimittel wird zum einen ermöglicht, dass die als Antigen wirksame Substanz gleichzeitig mit der magensäure-reduzierenden Substanz eingenommen werden kann, wobei beide Phasen zusammen oder getrennt vorliegen. Zum anderen kann das Kombinationspräparat auch in der Weise appliziert werden, dass die als Antigen wirksame Substanz getrennt und nach der Applikation einer geeigneten Dosis an magensäurereduzierender Substanz verabreicht wird. Dabei ist es wichtig, dass die Magensäure zum Zeitpunkt der Applikation, das heißt zu dem Zeitpunkt, an dem der Impfstoff in den Magen gelangt, im Vergleich zum „normalen Magensäuregehalt“ reduziert ist. Auf diese Weise wird es ermöglicht, dass eine traditionell parenteral zu verabreichende Vakzine auch oral appliziert werden kann und ihre Wirkung in Form der Erzeugung einer Immunantwort entfalten kann. Des weiteren hat die reduzierte Azidität auch eine Nicht-Aktivierung der Magen-Proteasen zur Folge, denn Pepsinogene werden erst durch den niedrigen pH im Magen zu den aktiven Pepsinen gespalten.

Bevorzugter Weise dienen die Arzneimittel zur Vakzinierung von Säugetieren. Da auch Tiere sowohl Tumoren entwickeln können, als auch in der Lage sind, IgE zu produzieren, ist auch im veterinärmedizinischen Bereich an eine Vakzinierung gemäß der vorliegenden Erfindung zu denken. Weiterhin wird auch vermutet, dass IgE bei der Abwehr von parasitären Infektionen bei Tieren eine Rolle spielt, womit sich auch auf diesem Gebiet ein Anwendungsbereich der vorliegenden erfindungsgemäßen Vakzinierung ergibt. Besonders bevorzugt dienen die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Vakzinierung von Menschen.

Bei einer gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäurereduzierende Substanz umfassen, kann die als Antigen wirksame Substanz im Magen gleichzeitig oder mit zeitlicher Verzögerung im Vergleich zur magensäurereduzierenden Substanz abgegeben werden. Wichtig ist dabei nur, dass das Magenmilieu in der Weise eingestellt ist, dass die als Antigen wirksame Substanz ihre Wirkung bezüglich der Erzeugung einer Immunantwort entfalten kann. Pathophysiologisch oder iatrogen induziert können manche Individuen aus

unterschiedlichen Gründen eine reduzierte Magensäure haben. Für die erfindungsgemäße Vakzinierung ist es jedoch notwendig, gezielt und kontrolliert den Säuregehalt zu beeinflussen.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch unbekannt, es wird jedoch vermutet, dass das Antigen unter hypoaziden Bedingungen konformationell intakt bleibt, wobei Konformationsepitope möglicherweise für die Induktion von IgE Antikörpern ausschlaggebend sind. Eine erhöhte Resorptionsrate des Antigens durch die Magenwand konnte bisher noch nicht festgestellt werden.

Bevorzugt besteht die magensäurereduzierende Substanz aus einer die Magensäurebildung inhibierenden und/oder die Magensäure bindenden Substanz. Damit wird gewährleistet, dass die Art und Weise wie es zur Magensäurereduktion kommt auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen kann. Durch solche Mittel kann die Magensäurekonzentration auf die Bedürfnisse der erfindungsgemäßen Vakzinierung eingestellt werden.

Bevorzugt werden als magensäurereduzierende Mittel solche ausgewählt, die den Wirkstofffamilien der Antazida, H_2 -Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren angehören. Durch das Verabreichen von Antazida, d.h. basischen Mitteln, wird vorhandene Magensäure reduziert. H_2 -Rezeptor-Antagonisten inhibieren hingegen Histamin H_2 -Rezeptoren kompetitiv und reversiv, wobei die Magensäurebildung vermindert wird. Protonenpumpeninhibitoren reduzieren ihrerseits die Magensäure durch direkte Beeinflussung der Säuresekretion.

Als Beispiele für Antazida seien folgende Wirkstoffe genannt: Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxid und Magnesiumhydroxid-Gel, Magnesiumsilikat, Aluminiumphosphat, Aluminiumhydroxid und Aluminiumhydroxid-Gel, Hydrotalcite, Magaldrate, Dihydro-Aluminium-Natriumcarbonat, Magnesium-Aluminathydrat, Aminoessigsäure sowie Wismuth-Salze. Als protektiv über die Schleimhaut wirksame Substanzen seien Carbenoxolon und Sucralat (Aluminiumhydroxid und Saccharosesulfat) zu nennen. Als Beispiele für H_2 -Rezeptorblocker seien exemplarisch genannt: Cimetidin, Ranitidin, Oxmetidin, Famotidin, Roxatidin und Nizatidin. Als Beispiele für Protonenpumpeninhibitoren seien genannt: Omezaprol, Lansoprazol,

Pantoprazol und Rabeprazol. Da Anticholinergika u.a. eine Hemmung der Speichel- u. Magensaftabsonderung bewirken, können auch Vertreter dieser Klasse verwandt werden, so z.B. Pirenzepin.

Besonders bevorzugt werden solche magensäurereduzierenden Mittel aus den Mitteln Ranitidin-Hydrochlorid und Aluminium-Saccharose-Hydrogen-Sulfat ausgewählt. Beide Mittel sind für die erfindungsgemäßen Arzneimittel geeignet und im allgemeinen gut verträglich.

Als Antigen wirksame Substanzen werden vorzugsweise natürliche oder synthetische Antigene und/oder Antigen-Mimotope verwendet. Die verwendeten natürlichen oder synthetischen Antigene bzw. Antigen-Mimotope oder Gemische davon bewirken nach der oralen Einnahme eine Immunantwort, die sich auf die Bildung von Immunglobulinen bezieht. Bevorzugt werden die Immunglobuline IgE und IgG1 gebildet.

Bei Arzneimitteln, die natürliche oder synthetische Antigene und/oder Antigen-Mimotope enthalten, werden diese bevorzugter Weise über einen Linker an eine makromolekulare Träger gekoppelt. Als makromolekulare Träger kommen pharmakologisch verträgliche Substanzen in Frage, insbesondere seien KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin), TT (Tetanustoxoid) und ABP (streptococcal Albumin-binding Protein) erwähnt. Damit wird die Immunogenität der als Antigen wirksamen Substanzen gesteigert.

Es ist weiterhin möglich, dass die Arzneimittel Antigen-Mimotope als Monomere, Dimere, Trimere oder Oligomere enthalten, welche mit dem makromolekularen Träger konjugiert sind. Auch hier wird eine erhöhte Immunogenität erzeugt. Weiterhin ist bevorzugt, dass die monomeren, dimeren, trimeren oder oligomeren Antigen-Mimotope einfach oder mehrfach an den makromolekularen Träger gebunden sind. Dadurch wird eine Steigerung der Immunogenität erzielt.

In Bezug auf die Einsetzbarkeit der als Antigen fungierenden Substanzen in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln sind zahlreiche Möglichkeiten denkbar. Zu nennen wären beispielsweise als Antigen wirksame Substanzen, die mit Infektionskrankheiten wie etwa bakteriellen oder viralen Infektionskrankheiten assoziiert sind.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittel, bei denen die als Antigen wirksame Substanz eine antitumorale Wirkung auslöst. Gerade im Bereich der Krebstherapie und Krebsvorsorge sind Vakzinierungen und insbesondere der Vorteil einer möglichen oralen Vakzinierung für die Patienten erwünscht.

Nachstehend sind Beispiele der erfindungsgemäßen oralen Vakzinierung erläutert. Zur Erklärung zeigt:

Figur 1: Den IgE-Anstieg in den verschiedenen Mausgruppen gegen das Antigen, gemessen im ELISA (Scala: OD-Werte).

Gruppe A: Orale Gabe von Zantac und Antigen

Gruppe B: Orale Gabe von Ulcogant und Antigen

Gruppe C: Vergleichsbeispiel mit intraperitonealer Gabe von Antigen und Aluminiumhydroxid als Adjuvans

Gruppe D: Orale Gabe des Antigens

Befunde gemäß der vorliegenden Erfindung machen deutlich, dass eine Hypoazidität des Magens (durch Antazida-Behandlung z.B. wegen eines Ulcus venticuli) bei gleichzeitiger erstmaligen Einnahme eines Antigens zu einer IgE Induktion spezifisch gegen dieses neue Antigen führt. Diese Situation wurde im Tiermodell überprüft und folgende Resultate wurden erhalten (Figur 1):

Gängige Präparate, welche die Magensäurebildung inhibieren (Zantac [Ranitidin-Hydrochlorid, GaxoSmithKline]) oder welche die Magensäure binden und neutralisieren (Ulcogant [Aluminium-Saccharose-Hydrogensulfat, Merck]), bewirken eine nachhaltige Induktion von IgE und auch IgG Antikörpern gegen ein gleichzeitig gefüttertes neues Nahrungsmittel, jedoch nicht gegen die tägliche Diät der Mäuse, gegen welche sie weiter tolerant blieben. Die erzielten IgE-Werte sind auch im Vergleich zu einer traditionellen Allergisierung auf intraperitonealem Weg mit $\text{Al}(\text{OH})_3$ als Adjuvans hoch.

Aufgrund der vermehrten Literaturberichte, welche auf eine anti-Tumorwirkung von IgE Antikörpern hinweisen (Reali, E.; Greiner, J.W.; Corti, A.; Gould, H.J., Bottazzoli, F.; Paganelli, G.; Schlom, J.; Siccardi, A.G.; Cancer Res., 2001; 61(14): 5517-22; Kershaw, M.H., Darcy, P.K.; Trapani, J.A.; MacGregor, D.; Smyth, m.J.; Oncol. Res., 1998, 10(3), 133-42; Neuchrist, C.; Kornfehl, J.; Grasl, M.; Lassmann, H.; Kraft, D.; Ehrenberger, K.; Scheiner, O.; Int. Archs. Allergy Immunol., 1994, 104: 97-100; Nagy, E.; Berczi, I.; Schon, A.H.; Cancer Immunol. Immunother. 1991; 34(1): 63-9), kann mit einem positiven Effekt einer Vakzinierung durch orale Applikation von Tumor-Mimotopantigenen gerechnet werden.

15. Jan. 2002

Ansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäurereduzierende Substanz als Kombinationspräparat zur gemeinsamen oder getrennten, gleichzeitigen oder zeitlich versetzten oralen Anwendung zur Vakzinierung.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die als Antigen wirksame Substanz im Magen gleichzeitig oder mit zeitlicher Verzögerung im Vergleich zur magensäurereduzierenden Substanz freigesetzt wird.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die magensäurereduzierende Substanz die Magensäurebildung inhibiert und/oder Magensäure bindet.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das magensäurereduzierende Mittel aus Mitteln der Wirkstofffamilien der Antazida, H₂-Rezeptor-Antagonisten und/oder Protonenpumpeninhibitoren ausgewählt werden.
5. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass die als Antigen wirksame Substanz natürliche oder synthetische Antigene und/oder Antigen-Mimotope umfasst.
6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die natürlichen oder synthetischen Antigene und/oder Antigen-Mimotope über einen Linker an einen makromolekularen Träger gekoppelt sind.
7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Antigen-Mimotope als Monomere, Dimere, Trimere oder Oligomere mit dem makromolekularen Träger konjugiert sind.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die monomeren, dimeren, trimeren oder oligomeren Antigen-Mimotope einfach oder mehrfach an den makromolekularen Träger gebunden sind.

9. Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die als Antigen wirksame Substanz eine anti-tumorale Wirkung auslöst.

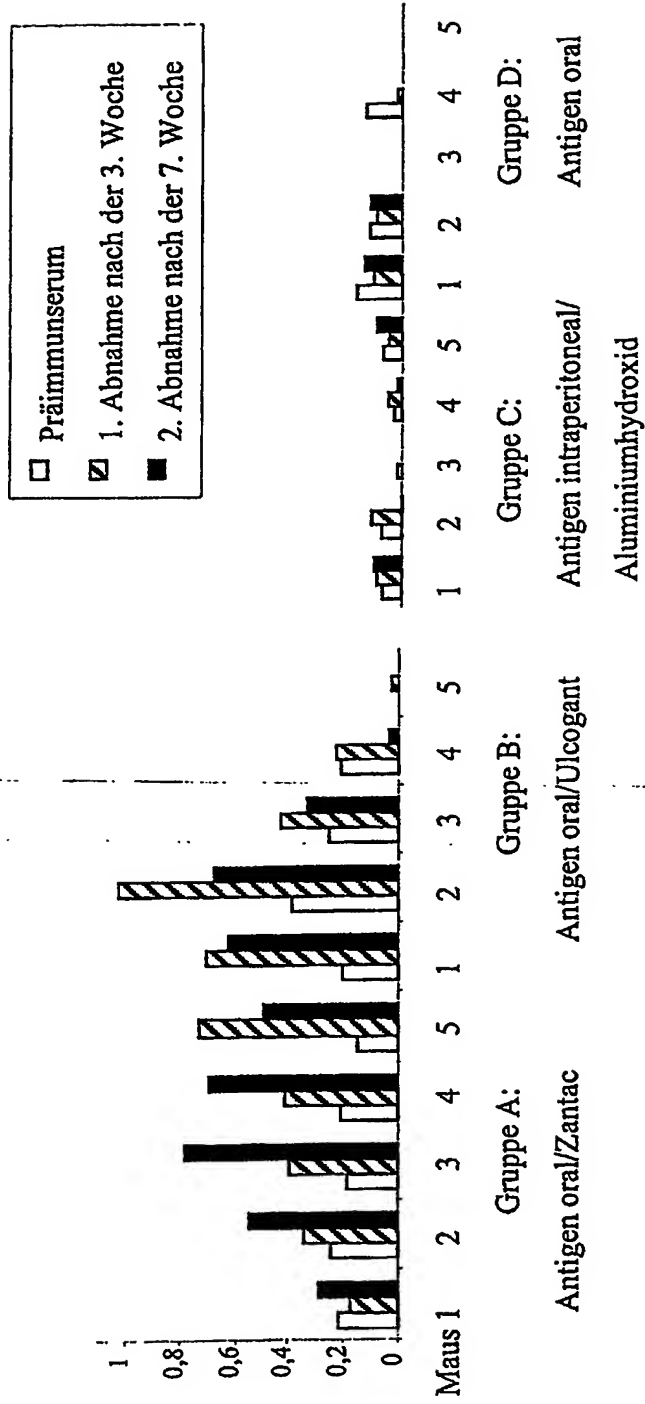
15. Jan. 2002

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Vakzinierung, wobei das Arzneimittel ein als Antigen wirksame Substanz und eine magensäure-reduzierende Substanz als Kombinationspräparat zur gemeinsamen oder getrennten, gleichzeitigen oder zeitlich versetzten oralen Anwendung zur Vakzinierung enthält.

(Fig. 1)

Fig. 1



Die Grafik zeigt die IgE-Anstiege in den verschiedenen Mausgruppen gegen das Antigen, gemessen im ELISA (Scala: OD Werte). Gruppe C ist eine Vergleichsgruppe immunisiert nach einem Schema, welches bisher als Standardschema für IgE-Induktion erachtet wurde.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.